راهنمای درمان (قابل تجدید نظر) دارویی ضد ویروس آنفلوانزای A با منشاء خوکی

معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریهای واگیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

هدف:

هدف تدوین راهنمای با توان تجدید نظر درخصوص چگونگی تجویز داروهای ضد ویروس جهت درمان بیماران مبتلاء و هم چنین پروفیلاکسی دارویی در برابر عفونت با ویروس آنفلوانزای A (H_1N_1) با منشاء خوکی است. این راهنما، نحوه برخورد دارویی با بیماران قطعی، موارد محتمل یا مشکوک و هم چنین موارد تماس نزدیک با عفونت آنفلوانزای A با منشاء خوکی را در بر می گیرد.

تعریف موارد عفونت با ویروس آنفلوانزای A (H_1N_1) با منشاء خوکی (Influenza A-Origin-Swine Virus)

تعریف یک مورد قطعی عفونت S-OIV عبارتند از:

فردی است با بیماری تنفسی تب دار حاد، همراه با تائید آزمایشگاهی آن توسط مرکز مدیریت بیماری های واگیر. تائید آزمایشگاهی براساس مثبت شدن یک یا تعداد بیشتری از تست های زیر است:

۱. RT-PCR (Real Time -PCR) or PCR *

۲. کشت ویروس در تخم مرغ جنین دار یا کشت سلول های انسانی.

تعریف مورد محتمل به عفونت با S-OIV:

فردی با بیماری تنفسی تب دار حاد و مثبت از نظر گونه آنفلوانزای A و منفی از نظر H_1 & H_3 (یعنی آنتی ژن های شایع و در گردش آنفلوانزای A فصلی) براساس تست Influenza PCR یا Rapid test.

تعریف مورد مشکوک به عفونت با S-OIV:

بیماری است با گرفتاری تنفسی حاد تب دار که همراه با یکی از صورت های زیر باشد:

۱. آغاز علائم فوق در طی ۷ روز پس از یک تماس نزدیک با فردی که مورد قطعی S-OIV بوده است.

۲. آغاز بیماری در طی ۷ روز پس از مسافرت به منطقه ای (جامعه ای) که دارای یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی S-OIV است.

۳. فرد، ساکن منطقه ای باشد که یک یا تعداد بیشتری از موارد قطعی عفونت S-OIV نیز در آن دیده شده است.

دوره سرایت پذیری بیماری:

مورد قطعی ویروس آنفلوانزای خوکی (H_1N_1) از یک روز پیش از بروز علائم تا ۷ روز بعد از آغاز علائم بیماری، مسری است.

تماس نزدیک به این صورت تعریف می شود: داشتن تماس از فاصله حدود ۱/۵ متر یا کمتر با مورد قطعی یا مشکوک به بیماری در کل دوره سرایت پذیری بیماری.

تعریف بیماری تنفسی حاد (Acute Respiratory illness)

شروع اخیر و با حداقل دو مورد از موارد زیر:

احساس گرفتگی یا آب ریزش از بینی، گلودرد و سرفه (با یا بدون تب قطعی یا احساس گرما).

تعریف گروه های پرخطر:

گروه پرخطر شامل افرادی است که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوانزای خوکی در معرض خطر زیادی باشند، یعنی افراد باضعف سیستم ایمنی در جامعه شامل: کودکان زیر ۵ سال، زنان حامله به خصوص در سه ماهه دوم و سوم، بیماران ریوی مزمن (آسم و برونشیت)، بیماران قلبی، افراد تحت درمان های تضعیف کننده سیستم ایمنی مانند داروهای شیمی درمانی، نارسایی کلیه، کبد و افراد بالای ۶۵ سال. این عوارض همانند عوارض آنفلوانزای فصلی هستند.

ملاحظات خاص برای کودکان:

برای افراد ۱۸ سال یا کمتر از آن که مشکوک به عفونت بوده یا مورد قطعی عفونت هستند، به علت احتمال بروز سندرم ری** تجویز آسپرین یا فرآورده های حاوی آسپرین (مانند بیسموت ساب سالیسیلات ـ پپتوبیسمول) ممنوع است برای کاهش تب می توان از سایر تب برها مانند استامینوفن یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) استفاده کرد.

مقاومت نسبت به داروهای ضد ویروس:

ویروس آنفلوانزای A (H_1N_1) با منشاء خوکی فعلاً به داروهای ضد ویروس مهارکننده نورآمینیداز همانند زانامیویر و اوسلتامیویر حساس است. این ویروس به ضد ویروس هایی از خانواده دارویی آدامانتان مانند آمانتادین و ریمانتادین مقاوم است.

درمان ضد ویروسی (موارد احتمالی، مشکوک یا قطعی عفونت آنفلوانزای خوکی):

توصیه های مربوط به استفاده از درمان آنتی ویرال می تواند با دستیابی به آخرین اطلاعات مبنی بر میزان اثربخشی دارو، طیف بالینی بیماری، عوارض جانبی داروهای ضد ویروس و حساسیت ویروس به دارو تغییر کند. توصیه می شود درمان ضد ویروس برای موارد قطعی، احتمالی یا مشکوک به عفونت با ویروس آنفلوانزای خوکی در نظر گرفته شود. بیماران بستری یا بیمارانی که از لحاظ ابتلا به عوارض بیماری در معرض خطر هستند تقدم دارند. تنها PCR یا کشت ویروس می تواند عفونت با ویروس آنفلوانزای A خوکی را اثبات کند. کارایی تست هایی مانند تست آنتی ژن سریع و تست های ایمونوفلوئورسانس برای شناسایی ویروس آنفلوانزای A خوکی ۷۰٪ تا ۹۰٪ است. کسی که از نظر اپیدمیولوژیک احتمال ابتلا به عفونت ویروس آنفلوانزای A خوکی را داشته باشد و نمونه خلط وی پس از دو روز از بروز علائم بالینی PCR شود و پاسخ منفی باشد و نیز یک نتیجه منفی حاصل از تست سریع آنتی ژن یا ایمونوفلوئورسانس، رد کننده عفونت آنفلوانزای A خوکی نیست. درمان آنتی ویرال با زانامیویر یا اوسلتامیویر باید هرچه زودتر پس از بروز علائم بیماری شدید در بیماران بستری یا بیماران سرپایی با ضعف ایمنی و علائم بیماری آغاز شود. بر اساس شواهد

* Polymerase Chain Reaction
** Reye Syndrome

حاصل از مطالعات بر روی آنفلوانزای A فصلی، اثر داروهای ضد ویروس در ۴۸ ساعت اول شروع بیماری بیشتر است و پس از آن می تواند اثرات مفیدی همانند کاهش مرگ و میر و کاهش زمان بستری در بیمارستان را داشته باشد. مدت زمان توصیه شده برای درمان ۵ روز است. دستورالعمل استفاده از داروی آنتی ویرال، می تواند بر اساس آخرین اطلاعات به دست آمده در مورد حساسیت ویروس به دارو و میزان اثر بخشی دارو تغییر کند. دوز پیشنهادی داروی ضد ویروس برای عفونت آنفلوانزای A خوکی در بالغین و کودکان بالای یک سال همانند درمان آنفلوانزای A است (جدول ۱).

جدول ۱: دوز توصیه شده داروهای ضد ویروس جهت درمان یا کموپروفیلاکسی عفونت ویروسی جدید آنفلوانزای A (H_1N_1)

نوع دارو / گروه سنی		دوز درمانی	دوز کموپروفیلاکسی
Oseltamivir*			
Adults		75-mg capsule twice per day for 5 days	75-mg capsule once per day
Children ≥ 12 months	15 kg or less	60 mg per day divided into 2 doses	30 mg once per day
	15-23 kg	90 mg per day divided into 2 doses	45 mg once per day
	24-40 kg	120 mg per day divided into 2 doses	60 mg once per day
	>40 kg	150 mg per day divided into 2 doses	75 mg once per day
Zanamivir			
Adults		Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice per day	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once per day
Children		Two 5-mg inhalations (10 mg total) twice per day (age, 7 years or older)	Two 5-mg inhalations (10 mg total) once per day (age, 5 years or older)

* در بالغین دوز اوسلتامیویر ۱ mg/kg دوبار در روز و در کودکان یک تا دوازده سال به علت متابولیسم سریع تر ۲ mg/kg است.

در نارسایی کلیه در کلیرانس کراتینین زیر ۳۰ میلی لیتر در دقیقه دوز اوسلتامیویر نصف می شود، یعنی درمان ۷۵ میلی گرم روزانه و پیشگیری ۷۵ میلی گرم یک روز در میان. دوز زانامیویر به علت عدم جذب سیستمیک در نارسایی کلیه تغییر نمی کند. استفاده از اوسلتامیویر برای کودکان زیر یک سال، به تازگی و به دنبال درخواست مرکز مدیریت بیماری های آمریکا (CDC) به طور اورژانس توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به تایید رسیده است. دوز دارو در کودکان زیر یک سال بر اساس سن تعیین می شود (جدول ۲ را ملاحظه کنید).

توجه: درمناطقی که هنوز از نظر آنفلوانزای فصلی فعال هستند (خصوصاً مناطقی که دارای گردش ویروس H_1N_1 فصلی مقاوم به اوسلتامیویر هستند مانند ژاپن و نروژ که حاصل کاربرد وسیع این داروها در سرما خوردگی های غیر شدید فصلی سال های قبل است) ممکن است استفاده از زانامیویر یا ترکیبی از

جدول ۲: دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اوسلتامیویر برای درمان کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده به مدت ۵ روز
<3 months	12 mg twice daily
3-5 months	20 mg twice daily
6-11 months	25 mg twice daily

اوسلتامیویر و ریمانتادین (یا اوسلتامیویر و آمانتادین) برای درمان تجربی (درمان وسیع الطیف بدون تعیین حساسیت دارویی) یا پروفیلاکسی دارویی بیماران آنفلوانزای A (H1N1) با منشاء خوکی ترجیح داده شود.

پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروس:

برای پیشگیری از عفونت با ویروس آنفلوانزای A خوکی، هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر توصیه شده اند (به منظور آشنایی با دوز دارو جدول ۱ را ملاحظه کنید).

دوره درمان پروفیلاکسی دارویی تا ۱۰ روز پس از یک تماس مشخص با مورد قطعی آنفلوانزای خوکی توصیه می شود. پروفیلاکسی پس از تماس، باید برای افرادی در نظر گرفته شود که در دوره عفونت زایی (طی یک روز قبل تا ۷ روز بعد از بروز علائم بالینی) با بیمار تماس داشته اند و جزو گروه های با ضعف ایمنی باشند. اگر تماس با فرد بیماری که علائم وی بیشتر از ۷ روز قبل آغاز شده است، پروفیلاکسی دارویی ضرورت نخواهد داشت. برای پروفیلاکسی قبل از تماس (فقط در بیماران با ضعف ایمنی که جدا سازی آن ها از بیماران ممکن نباشد)، پیشگیری باید قبل از تماس احتمالی آغاز شود و به مدت ۱۰ روز پس از آخرین تماس با مورد قطعی آنفلوانزای A خوکی ادامه یابد. اوسلتامیویر می تواند برای پروفیلاکسی استفاده شود و باید توجه داشت که اکثر موارد مقاومت دارویی به اسلتامیویر در موارد پروفیلاکسی اتفاق افتاده است. از این رو از پیشگیری های دارویی بی مورد، جز در موارد ضعف ایمنی باید اجتناب کرد (جدول ۳).

جدول ۳: دوز توصیه شده داروی ضد ویروسی اوسلتامیویر برای کموپروفیلاکسی کودکان کمتر از یک سال

سن شیرخوار	دوز درمانی توصیه شده به مدت ۱۰ روز
<3 months	Not recommended unless situation judged critical due to limited data on use in this age group
3-5 months	20 mg once daily
6-11 months	25 mg once daily

پروفیلاکسی دارویی با هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر باید به افراد زیر توصیه شود:

۱- فردی که از لحاظ ابتلا به عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می شود (افراد دچار یک بیماری طبی مزمن به خصوص آسم، برونشیت، دیابت کنترل نشده، نارسایی ارگان ها، افراد با سن بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با مورد قطعی یا مشکوک به بیماری داشته اند).

۲- کارکنان مراکز بهداشتی یا درمانی که در دوره بیماری زایی در طی تماس نزدیک با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک بدحال، از وسایل حفاظت فردی مناسب استفاده نکرده اند.

پروفیلاکسی دارویی با هریک از داروهای اوسلتامیویر یا زانامیویر می تواند برای افراد زیر در نظر گرفته شود:

۱- فردی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی می شود (کسانی که یک بیماری طبی مزمن دارند، افراد بالای ۶۵ سال، کودکان زیر ۵ سال و زنان حامله که یک تماس نزدیک خانگی با فرد مشکوک به بیماری داشته اند).

۲- کودکان مدرسه ای یا مهدکودکی و یا پرخطر از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا (کودکان دارای یک بیماری مزمن مشخص) که یک تماس نزدیک (صورت به صورت) با مورد قطعی، محتمل یا مشکوک به بیماری داشته اند.

۳- کارکنان مراکز بهداشتی درمانی که از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا پرخطر تلقی

می شوند (افراد دارای یک بیماری طبی مزمن خاص، افراد بالای ۶۵ سال و زنان حامله) یا در بخش هایی کار می کنند که در آنجا مراقبت از موارد قطعی آنفلوانزا Aخوکی صورت می گیرد یا این که خود این افراد کار مراقبت از بیماران دچار بیماری تنفسی حاد تب دار را بر عهده دارند.

۴- درصورت ضعف ایمنی و عدم امکان جداسازی و تماس با بیماران ثابت شده با بیماری فعال.

درمان ترکیبی:

درموارد شدید ابتلا انسانی آنفلوآنزای پرندگان از اوسلتامیویر با دوز دو برابر معمول یا کاربرد هم زمان اسلتامیویر و آمانتادین استفاده شده است.

کودکان زیر یک سال:

این کودکان از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزای فصلی پرخطر محسوب می شوند. خصوصیات بیماری انسانی ویروس آنفلوانزای A خوکی در حال حاضر در دست مطالعه است و هنوز مشخص نیست که آیا شیرخواران در مقایسه با کودکان بزرگ تر و بالغین از لحاظ بروز عوارض آنفلوانزا ریسک بالاتری دارند یا خیر. اطلاعات محدودی در مورد بی ضرر بودن استفاده از اوسلتامیویر یا زانامیویر برای کودکان زیر یک سال در دسترس است و مجوز استفاده با احتیاط از اوسلتامیویر برای کودکان زیر یک سال وجود دارد. اطلاعات موجود نیز براساس مطالعه بر روی اثرات اوسلتامیویر در درمان آنفلوانزای فصلی به دست آمده است. این اطلاعات بیان می کنند که بروز عوارض جانبی نادر است و انجمن بیماری های عفونی آمریکا اخیراً در خصوص استفاده از اوسلتامیویر در کودکان زیر یک سال مبتلا به آنفلوانزای فصلی اعلام کرده است که "مطالعات گذشته نگر محدود بر روی بی ضرر بودن و اثربخشی اوسلتامیویر در گروه بیماران کم سن و سال، تاکنون رسمیت قابل توجهی را نشان نداده است". از آن جا که خطر مرگ و میر شیرخواران در آنفلوانزا بالاست، احتمال می رود که اوسلتامیویر در درمان عفونت ویروس آنفلوانزای A خوکی سودمند باشد. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی توجه داشته که به دلیل کمبود اطلاعات در مورد بی ضرر بودن و نیز دوزاژ اوسلتامیویر، هنگام استفاده از این دارو در شیرخواران بدحال مبتلا به عفونت آنفلوانزای خوکی یا شیرخوارانی که تماس نزدیک با مورد قطعی بیماری داشته اند، مونیتورینگ دقیق شیرخوار از نظر بروز عوارض دارویی ضروری است.

زنان حامله:

در رابطه با حاملگی، اوسلتامیویر و زانامیویر در آمریکا جزو گروه C داروها هستند که نشان دهندهٔ عدم انجام مطالعات برای اثبات بی ضرر بودن این داروها در حاملگی است. ولی استرالیا آن ها را جزو گروه B یعنی بی ضرر در حاملگی قرار داده است. با وجود این تاکنون گزارشی از عوارض جانبی استفاده از اوسلتامیویر و زانامیویر در خانم های حامله یا نوزاد متولد شده از آنها گزارش نشده است. بدین جهت حاملگی نباید به عنوان یک مورد منع مصرف برای اوسلتامیویر و زانامیویر در نظر گرفته شود. به دلیل فعالیت سیستمیک دارو، اوسلتامیویر در درمان زنان حامله دچار آنفلوانزا نسبت به زانامیویر ارجح است. داروی انتخابی در پروفیلاکسی کمتر مشخص شده است. زانامیویر ممکن است به دلیل جذب سیستمیک محدود، برای این منظور ترجیح داده شود ولی عوارض تنفسی وابسته به زانامیویر که به دلیل روش استفاده استنشاقی آن است به خصوص در خانم هایی که خطر بیماری های تنفسی در آنها وجود دارد باید لحاظ شود. در ضمن با توجه به اطلاعات به دست آمده از پاندمی در آمریکا و سایر کشورهای با ابتلا زیاد، زنان حامله به خصوص در سه ماهه دوم و سوم به علت ضعف ایمنی نسبی، در معرض عوارض شدید و مرگ و میر بیشتری از افراد عادی قرار دارند. به همین علت سازمان بهداشت جهانی در دستورالعمل ۳۱ جولای ۲۰۰۹ خود توصیه اکید به شروع هرچه زودتر اوسلتامیویر در زنان حامله ای که شرایط اپیدمیولوژیک آن ها احتمال ابتلا به آنفلوانزای H_1N_1 جدید را مطرح می کند، به خصوص در ۴۸ ساعت اول شروع علائم، بدون منتظر شدن برای تایید آزمایشگاهی می کند تا از عوارض شدید مانند پنومونی و بالا رفتن ریسک مرگ جنین و سقط جنین پیشگیری شود. شروع درمان پس از ۴۸ ساعت با وجود کمتر شدن تاثیر دارو باز هم موثر است و چنان چه بیمار حامله پس از ۴۸ ساعت از شروع بیماری مراجعه کرد داروی اوسلتامیویر باز باید به کار برود.

هر زمان که واکسن آنفلوآنزای H_1N_1 جدید در دسترس قرار گرفت، زن های حامله جزو اولین گروه هایی هستند که باید واکسینه شوند.

عوارض دارویی :

داروهای ممانعت کننده نورآمینیداز کم عارضه اند و در اوسلتامیویر عوارض عمده گوارشی و خفیف، شامل تهوع، دل درد و گاهی اسهال است که بعد از دو روز درمان معمولاً برطرف می شود. عوارض نادر و گاه شدید، حساسیت های پوستی از کهیر تا سندرم استیونس جانسن و عوارض عصبی شامل گیجی، منگی، توهم، آژیتاسیون و حتی تشنج بیشتر در نوجوانان دیده شده است که در عوارض شدید دارو باید قطع شود. زانامیویر عوارض عمومی کمی دارد ولی در بیماران آسمی و برونشیتی می تواند حملات شدید آسم و برونکواسپاسم بدهد که در زنان حامله آسمی شدید تر است.

درمان پنومونی های به دنبال آنفلوآنزا

۱- پنومونی های ویرال: درمان با داروهای ضد ویروس و در صورت تشدید بیماری و نارسایی تنفسی استفاده از رسپیراتور (Respirator).

۲- پنومونی های باکتریال: مانند پنومونی های باکتریال پس از آنفلوانزای فصلی که علل شایع آن پنوموکوک و سپس هموفیلوس آنفلوآنزا (بیشتر در بچه ها) و در نهایت استافیلوکوک طلایی است که در درمان دو عامل اول ترکیب سفالوسپورین نسل سوم و ماکرولید (اریترومایسین یا آزیترومایسین یا ...) به کار می رود. هم چنین در مورد پنومونی های استافیلوکوکی از کلوگزاسیلین و سفازولین در استافیلوکوک های حساس به داروها تا وانکومایسین در استافیلوکوک های مقاوم به کار می رود.

۳- در پنومونی های ایجاد شده در بیماران بستری در ICU پوشش استافیلوکوک و گرم منفی های مقاوم بیمارستانی را باید در نظر داشت.

علائم فرم شدید بیماری در بالغین:

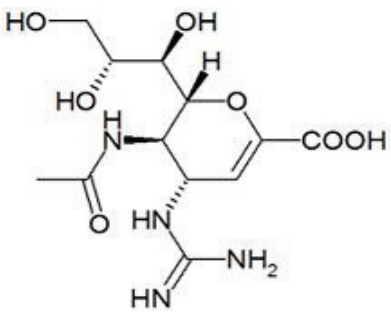
افراد بالغی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند:

- تب بالا به مدت طولانی (بیش از ۳ روز) به خصوص اگر حال عمومی بیمار بد باشد.
- تنگی نفس (Dyspnea)
- نشانه های دیسترس تنفسی (difficulty in breathing)
- درد یا احساس فشار در قفسه سینه یا شکم (Chest pain)

ـ سرگیجه ناگهانی (Dizziness)
ـ گیجی (Confusion)
ـ استفراغ شدید یا مداوم
ـ بهبود علائم آنفلوانزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید

علائم فرم شدید بیماری در کودکان:

کودکانی که اندیکاسیون ارجاع به مراکز درمانی برای بستری دارند:
ـ نشانه های دیسترس تنفسی (تنفس تند یا تنفس دشوار)
ـ تغییر رنگ کبود یا خاکستری پوست
ـ عدم نوشیدن مایعات به میزان کافی
ـ استفراغ شدید یا مداوم
ـ اختلال سطح هوشیاری (کودک به دشواری قابل بیدار کردن باشد یا اساساً نتوان وی را بیدار کرد)
ـ عدم تمایل برای بازی کردن یا عدم تعامل کودک با اطرافیان
ـ تحریک پذیری شدید در حدی که کودک تمایلی به آغوش والدین نداشته باشد
ـ بهبود علائم آنفلوانزا در ابتدا ولی عود ناگهانی تب و سرفه شدید.

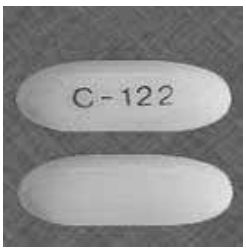


فرمول شیمیایی زانامیویر

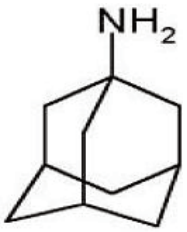




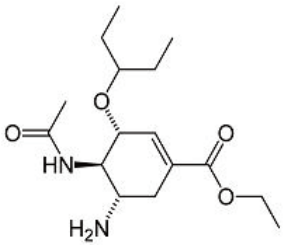
اینهالر زانامیویر



کپسول آمانتادین



فرمول شیمیایی آمانتادین



فرمول شیمیایی اوسلتامیویر





کپسول و شربت اوسلتامیویر